

6 - DISCUSSÃO

Hansen (1993) efetuou levantamento da literatura sobre intoxicação por dapsona, entre 1949 e 1990, obtendo apenas 20 casos de intoxicações. Levantamento realizado neste estudo, relativo àquele mesmo período, revelou um número bem maior, acima de 45 casos de intoxicações por dapsona.

A estimativa do número de pacientes intoxicados pela dapsona, efetuada pelo número amostras analisadas no Laboratório do CCI, de 1985 a 1995 mostra que, a partir de 1990, houve um decréscimo significativo das intoxicações por dapsona. Assim no período de 1985 a 1989, a média anual de pacientes foi de 32 ± 4 , enquanto que no período de 1990 a 1995 a média foi de 19 ± 1 . A diminuição do número de intoxicações anuais, verificadas a partir de 1990, é possível estar relacionada com as modificações na distribuição e na embalagem, propriamente dita, dos comprimidos de dapsona nos ambulatórios de hanseníase, ocorridas após essa data. Com esses procedimentos simples houve decréscimo, principalmente, do número de intoxicações em crianças menores de 5 anos. Nos acidentes toxicológicos ocorridos no período de 1985 a 1989 as crianças menores de 5 anos constituem 70% dos intoxicados e no período de 1990 até 1995, 30%. Nos Estados Unidos, o Poison Packaging Prevention Act of 1970, conseguiu reduzir de forma marcante os acidentes com crianças menores de 5 anos de idade, simplesmente pelo uso de embalagens mais seguras e diminuindo a quantidade de unidades por embalagem em doses sub-letais (Grossman & RIVARA, 1992).

O número de pacientes intoxicados pela dapsona, no Brasil, é o maior relatado, pois se restringe apenas aos pacientes cujas amostras biológicas chegaram ao Laboratório do CCI de São Paulo. Especula-se que de alguma maneira esses números devem refletir, aproximadamente, o número de intoxicações ocorridas na cidade de São Paulo, tendo em vista que o

Laboratório do CCI era o único na cidade a realizar essas análises de emergência.

Nos países desenvolvidos, o número de intoxicações é bastante reduzido, contrastando com os países subdesenvolvidos. Naqueles, os casos de intoxicações são quase sempre tentativas de suicídio e sempre vistos como uma curiosidade médica (REIGART et al., 1982-83). É interessante ressaltar também que nos países desenvolvidos, as intoxicações agudas ocorrem, geralmente, quando a dapsona é utilizada para o tratamento de dermatite herpetiforme enquanto que no Brasil e na Índia pela sua aplicação no tratamento da hanseníase (Hanseníase, 1989).

A Índia, por sua população e pela incidência de hanseníase, é provável que seja o país onde ocorra o maior número de intoxicações por dapsona. O Brasil teria uma incidência apenas ultrapassada por aquele país, já que é o segundo no mundo onde a hanseníase é endêmica (W.H.O., 1993).

A prevalência das intoxicações por dapsona em crianças menores de 5 anos realmente é alta. No presente trabalho, dos 266 pacientes estudados, 147 eram menores de 5 anos o que representa 55,2% do total. Igualmente, doze dos casos relatados por SCHVARTSMAN & MARCONDES.(1963), nove (75%) eram crianças menores de 5 anos. Na revisão da literatura, efetuada constou-se que de 24 crianças intoxicadas, 83,4% são menores de 5 anos.

As dosagens de metemoglobinemia e concentração plasmática de DDS foram realizadas por métodos clássicos de espectrofotometria. O da dapsona foi modificado quanto à quantidade de plasma utilizado (1 mL) e adaptado para níveis elevados, já que originalmente tratava-se de metodologia utilizada para controle terapêutico de pacientes hansenianos (Tawada & Midio,1989). Apesar de sua técnica laboratorial simples, mas de muitos passos, conseguiram-se excelentes coeficientes de correlação para as curvas em água ($r=1,00$) e em plasma ($r=0,996$), com uma recuperação aproximada de 81,4%.

O método da determinação de metemoglobina de EVELYN & MALLOY (1938), modificado por MEUNIER (1972), sofreu novas modificações quanto ao uso dos tampões fosfato, originalmente só misturados para uso

extemporâneo e na proporção de 10:0,2 mL de sangue total e que passou para uma mistura previamente preparada, de pH em torno de 7, cuja proporção foi para de 4:0,2 mL, acrescida de 6 mL de uma solução de Triton a 1%, que conferiu maior limpidez à mistura, dando mais precisão às leituras efetuadas. A concentração da solução de cianeto de potássio passou dos originais 10% para 5%, dispensando-se a utilização de ácido acético para neutralizá-la.

A formação de metemoglobina em pacientes usuários de dapsona ou por ela intoxicados, é dependente da formação prévia de um metabólito hidroxilaminado. COLEMAN & JACOBUS (1993) utilizaram inicialmente uma mistura cuja proporção de dapsona hidroxilamina e de hemoglobina era de 1:16, e verificaram que num espaço de 5 minutos, incubada a 37°C, houve uma oxidação acima de 30% de hemoglobina, mostrando que uma molécula de hidroxilamina pode reagir com mais de 5 moléculas de hemoglobina. O fato tem sido explicado pela atuação de um ciclo redox, onde a hidroxilamina reage com a hemoglobina formando a metemoglobina e um nitrosareno que é, por sua vez reduzido a hidroxilamina, ou pelo NADPHmetemoglobina redutase ou pela glutathione redutase. A hidroxilamina, assim formada, reage com outra molécula de hemoglobina e assim continua o ciclo.

A análise dos sintomas nos 4 grupos etários estudados mostra que a cianose, vômito taquicardia e dispnéia foram sintomas predominantes no grupo 1, isto é, nos pacientes com menos de 5 anos de idade, evidenciando a imaturidade dos mecanismos orgânicos de defesa às agressões químicas na criança. No que se refere aos dois pacientes que apresentaram convulsões, um deles tratava-se de uma adolescente de 17 anos, que vinha tomando 100 mg diários de DDS, segundo informações, cuja metemoglobinemia no seu atendimento era de 18%. Outro, um menino de 9 anos apresentou, ao ser atendido, uma metemoglobinemia inicial de 33%. Ao se analisar a sintomatologia relacionada com a quantidade de comprimidos ingerida observa-se que na ingestão de 1 até 4 comprimidos de dapsona, 100% dos pacientes apresentaram cianose e em 29,3% a

taquicardia. A cianose foi citada em mais de 90% do total dos pacientes e a taquicardia em cerca de 30%, o vômito e a dispnéia em 15%, quando a ingestão variou de 1 até 140 comprimidos. Somente acima de 10 comprimidos aparece a confusão mental (13,7%).

SCHVARTSMAN & MARCONDES (1963) observaram que, nas crianças intoxicadas por dapsona (n=12), 100% apresentavam cianose, 75,0% náuseas e vômitos, 33,3% dispnéia e 66,6% manifestações neurológicas.

A cianose é o sinal da intoxicação que aparece em todos os trabalhos sobre intoxicações por dapsona levantados, desde o primeiro caso descrito por DAVIES (1950) até os observados por HANSEN (1994), e ocorre pela presença de níveis elevados de metemoglobina.

O levantamento das causas circunstanciais foi importante porque veio confirmar numericamente os esclarecimentos das diferentes causas que desencadearam as intoxicações por dapsona; 26 % foram tentativas de suicídio, 53% acidentais, 12% por causas não conhecidas e 6% não compreensão da prescrição médica. Verifica-se que a causa acidental na sua quase totalidade (88%), ocorreu no grupo 1. A maioria desses acidentes aconteceu por descuido dos adultos, sendo os comprimidos de dapsona colocados em lugares acessíveis às crianças. Outras vezes, o acidente foi causado pela própria mãe pela administração dos comprimidos às crianças, pensando tratar-se de medicação antitérmica, geralmente AAS (ácido acetilsalicílico). Isto porque as embalagens desses medicamentos, distribuídos pela Central de Medicamentos (CEME), eram muito semelhantes. Há o relato sobre um paciente adulto de 32 anos que recebeu no Posto de Saúde comprimidos de DDS misturados ao medicamento que deveria realmente receber, tendo em vista as embalagens serem semelhantes. Ao ser atendido apresentava cianose, dispnéia e metemoglobinemia de 44%, necessitando de tratamento especializado para reverter seu quadro.

Por outro lado, as tentativas de suicídio ocorreram predominantemente entre os adolescentes e os adultos (grupos 3 e 4) com 94%. Nesses grupos, 71% eram mulheres. Aliás, esses dados estão de

Entre outras causas de intoxicação, cita-se a ingestão de 3 comprimidos de DDS por uma jovem de 18 anos, cuja finalidade era de provocar o aborto.

Na literatura há citação de poucas causas e certamente se deve à dificuldade em se obter informações corretas nas intoxicações agudas. DEY & MAITRA(1989), citam como causa da intoxicação de um paciente que fazia tratamento para lepra tuberculóide, o mal entendimento da prescrição médica.

Dentro da variação da incidência de intoxicações por dapsona nos grupos etários, é importante ressaltar a predominância do grupo 1 que atinge 54%, contra apenas 15% de adolescentes e 17% de adultos

Quanto ao número de comprimidos ingeridos, o grupo 1 apresenta menor quantidade ingerida, com 68% das crianças ingerindo entre 1 e 4 comprimidos, contendo 100 mg de DDS em cada, e uma mediana de 4 em comparação com o grupo de adolescentes (G3), cuja mediana é de 10 comprimidos, e a de adultos (G4), de 20 comprimidos. A avaliação do nível plasmático de dapsona foi feita apenas em 4 pacientes ,do grupo 1, portanto resta supor que a sintomatologia apresentada foi desencadeada, possivelmente, por reações adversas intensas. Por outro lado, como afirmou UNGERLEIDER et al. (1980), 80% das histórias dos pacientes agudamente intoxicados são incompletas ou incorretas.

Tomando-se por base o nível plasmático de DDS ou a metemoglobinemia para a quantificação da gravidade da intoxicação, verifica-se que a Intoxicação por dapsona foi grave em mais de 55% dos casos, quando a ingestão foi de 20 comprimidos.

Dosagens de metemoglobinemia no sangue e níveis plasmáticos de dapsona são solicitados pelos médicos, nas intoxicações agudas por dapsona, com o objetivo de se avaliar a gravidade das mesmas, a necessidade do uso de antídoto específico e o seu monitoramento, através de análises seriadas.

Face aos 274 pacientes intoxicados com diferentes idades e informações clínicas, decidiu-se dividi-los em 4 grupos etários, a fim de se

homogeneizar as possíveis respostas fisiológicas e metabólicas dentro de um grupo que possuísse características causais semelhantes.

Assim, verificou-se que o grupo de crianças menores de 5 anos, constituído até por crianças de meses, era o mais numeroso com 147 pacientes, onde a circunstância mais envolvida era o acidente.

Com relação às metemoglobinemias, apesar das medianas serem semelhantes nos 4 grupos, o grupo 1 apresentou um valor máximo que era bastante inferior ao valor máximo dos outros 3 grupos. Em relação ao grupo 2, a mediana era exatamente igual ao do G1, e menor do que as dos grupos 2 e 3. Nos grupo 3 e 4 as médias e medianas eram bastante semelhantes, pois os valores máximos e mínimos eram muito próximos e maiores (acima de 90% da Hb total). Na literatura não há nenhuma citação de uma metemoglobinemia tão alta. A metemoglobinemia mais severa registrada era de 46% (KUMAR et al., 1988). No presente estudo 154 pacientes tiveram a metemoglobinemia inicial acima de 30% e sessenta e cinco acima de 40%. Ao redor de 56% dos pacientes necessitaram de uma intervenção clínica mais agressiva sem a qual com certeza não sobreviveriam. Como revisto na literatura, os casos de intoxicação por dapsona na Índia são tão graves quanto os do Brasil, o que leva a supor que também fatores sócio- econômicos, relacionados com distúrbios nutricionais, poderão ser agravantes nessas intoxicações.

A análise evolutiva de metemoglobinemias, nas intoxicações graves, revela que o número de pacientes avaliados declinou de 273 para 1, em 15 dosagens sucessivas. Não se levando em conta o tratamento Instituído nesses pacientes, que foi muito variável de paciente a paciente, pode-se observar que a mediana global das 273 dosagens iniciais que era de 31,1% da Hb total, com percentis 25% e 75%, respectivamente, 24,0% e 39,4%, eram intoxicações graves de acordo com os critérios relatados em métodos. Da primeira para a segunda determinação (mediana=18,2%), o número de pacientes caiu quase a 50%, e as intoxicações tomaram-se moderadas, o que em parte pode ser atribuído ao uso de azul de metileno como antídoto. Essas medianas mantiveram-se ao redor de 20% da Hb total, até a sexta

avaliação, mas sempre compreendidas como intoxicações moderadas (entre 17,5% a 24%). Os níveis leves *de* gravidade só foram observados, consistentemente, a partir da nona determinação consecutiva da metemoglobinemia, que nem sempre corresponderam ao nono dia da internação.

A metemoglobinemia *é* o fenômeno clínico mais importante a ser controlado na intoxicação por dapsona. Portanto, o uso do oxímetro para sua medida pode estar incorreto após a administração de azul de metileno ao paciente intoxicado (KESSLER et al., 1986), pois o aparelho utiliza geralmente dois comprimentos de onda, para fazer a leitura da hemoglobina. Um deles (660 nm) aproxima a diferença máxima de absorção da luz da oxi-hemoglobina e da Hb reduzida e o outro (925 nm) serve de parâmetro para essas leituras e corresponde a um platô onde a absorção quase não muda com a variação do comprimento de onda mimetizando o ponto isobéctico, ou seja, onde os comprimentos *de* onda da oxiHb e da Hb reduzida ficam iguais. O azul de metileno tem um pico de absorção a 668 nm, e assim absorve a maioria da luz emitida a 660 nm. Quando um indivíduo *é* medicado com o azul de metileno, o oxímetro interpreta sua absorção como uma queda da saturação de oxigênio no sangue e, desta forma, obtendo-se um valor mais alto para a metemoglobinemia (RIEDER et al., 1989).

As médias e as medianas das concentrações plasmáticas de DDS foram semelhantes em todos os grupos, exceto no grupo 2 que foi significativamente menor. Esse grupo era constituído por crianças de 5 a 12 anos, cuja causa principal das intoxicações poderia ser acidental. Do mesmo modo que a metemoglobinemia, os valores mais elevados da concentração plasmática de dapsona foi verificado nos pacientes adultos. Nesses pacientes, a causa da intoxicação predominante foi a tentativa de suicídio, com a ingestão de elevadas quantidades de DDS.

O nível plasmático de dapsona, analisado de forma seqüencial, revela que o número inicial de 59 dosagens, após 2 dias, caiu para 25 (mais de 50%) e após cinco dias apenas 8 pacientes tiveram necessidade de repetir a

DDS plasmática. Esses números variaram paralelamente às concentrações, cujas medianas ao fim da primeira semana mostravam valores mínimos. Esse decaimento até a normalização, ou melhor até níveis sem gravidade, ocorreu diferentemente do decaimento da metemoglobinemia nos mesmos pacientes, independentemente do tratamento instituído, mostrando que a farmacocinética da dapsona ocorre independentemente do fenômeno da metemoglobinemia por ela desencadeado.

Na avaliação da metemoglobinemia, definido os valores de gravidade observou-se que 57% dos pacientes intoxicados eram graves, portanto necessitando de medicação e cuidados específicos; somando-se a estes os casos em que a gravidade da intoxicação era moderada, a porcentagem subiu para 90% de pacientes que necessitaram de alguma terapia específica.

A gravidade avaliada pelos valores de nível plasmático da DDS mostrou que pacientes com menos de 13 anos apresentavam intoxicações leves e moderadas, enquanto que adolescentes e adultos apresentavam intoxicações graves em 50% dos casos. A tentativa de suicídio, que condicionou ingestões maiores, foi a circunstância predominante nessas faixas etárias.

Ao se avaliar a gravidade da intoxicação pelos valores das metemoglobinemias e sua distribuição nos 4 grupos etários, verificou-se que as intoxicações moderadas e graves ocorreram no G1 (57%), portanto, em crianças. Fato este que pode ser explicado pela própria suscetibilidade de seus organismos às agressões químicas, por não estarem seus sistemas enzimáticos totalmente desenvolvidos, já que como visto a quantidade de comprimidos ingerida nesse grupo tem como mediana 4 comprimidos. No grupo de adolescentes e de adultos, a gravidade das intoxicações foi geralmente bem maior, tendo em vista a ingestão de maiores quantidades do medicamento (mediana=10 e 20 respectivamente) na tentativa de suicídio que é a principal causa da intoxicação nesses grupos.

Desta forma, relacionando-se a gravidade das intoxicações, através do nível plasmático, com o grupo etário verifica-se que a gravidade das

Intoxicações nos 4 grupos foi diferente. Entretanto, as intoxicações leves ocorreram numa proporção semelhante entre os G1 e G3 e entre o G2 e o G4 e as intoxicações foram, predominantemente, moderadas e graves para os grupos 3 e 4 (70 e 77%).

ZUIDEMA (1986) revendo regimes de administração única de dapsona (50 a 100 mg/dia), observou concentrações plasmáticas de DDS variando de 0,63 a 1,90 mg/L, enquanto que em estado de equilíbrio as concentrações de dapsona variaram de 3,13 a 3,26 mg/L, em pacientes recebendo 100 mg por dia. Por outro lado, doses maiores de 200 a 300 mg condicionaram níveis de 3,49 e 4,82 mg/L.

MOFFAT et al. (1986) mostrou que, 4 horas após a exposição, em 6 voluntários sadios que ingeriram 50 mg de dapsona, as concentrações plasmáticas de dapsona variaram de 1,02 a 1,44 mg/L nos acetiladores lentos e variaram de 1,03 a 1,48 mg/L nos acetiladores rápidos. Os efeitos tóxicos ocorreram quando as concentrações estavam acima de 10 mg/L.

MONCRIEFF (1994) relata que as concentrações plasmáticas médias de dapsona em hansenianos, em tratamento contínuo, é de 1 a 3,5 µg/mL, enquanto pacientes recebendo dose única de 100 mg apresentam concentrações de 1,1 a 2,3 µg/mL.

Tentou-se, no presente trabalho, correlacionar os níveis plasmáticos iniciais de DDS e de metemoglobinemias, e houve uma correlação pequena mas significativa. O mesmo ocorreu quando se efetuou as correlações entre as medidas sequenciais de metemoglobinemia e de dapsonemia. Quando se tentou correlacionar todas as medidas de metemoglobina, divididas em intervalos regulares, com os níveis séricos da dapsona constatou-se uma correlação significativa. O mesmo não aconteceu quando esses mesmos intervalos foram realizados só com as medidas iniciais de metemoglobinemia e de dapsonemia. Não houve correlação entre o tempo decorrido da intoxicação com as primeira medidas de metemoglobinemia ou de dapsonemia. Entretanto quando as correlações foram feitas entre o tempo decorrido com todas as medidas quer de metemoglobina ou de dapsona houve uma correlação negativa significativa para essas variáveis analisadas.

Da mesma forma, as análises seriadas de um mesmo caso em relação com o tempo decorrido, também, mostrou uma significativa correlação negativa, independente da dose ingerida.

A análise estatística realizada, segundo vários modelos propostos, teve como finalidade avaliar a importância de diversas variáveis, na evolução da intoxicação por DDS, por meio das dosagens de metemoglobinemia e de dapsonemia, quantidade de comprimidos ingeridos, hora decorrida da exposição, sexo e idade. Via de regra, nas intoxicações particularmente por dapsona, as informações são incompletas. Ademais, a grande maioria das instituições hospitalares não possui instalações e recursos que permitam determinar a metemoglobinemia e muito menos a dapsonemia.

A associação das cinco variáveis citadas feita através dos Modelos Lineares Generalizados para Dados Dependentes demonstra uma correlação significativa, somente, para a metemoglobinemia e hora decorrida após intoxicação, quando associadas à dapsonemia. Portanto pode-se sugerir que a dose propriamente não seria o fator preponderante e único no desencadeamento do processo da intoxicação por dapsona.

Por outro lado, o modelo matemático permite uma estimativa dos valores plasmáticos de dapsona, desde que se disponha dos valores de metemoglobinemia e da hora decorrida após a ingestão do fármaco. Da mesma forma, através de um nomograma é possível fazer a mesma estimativa embora falte, em alguns casos do presente trabalho, a precisão desejada, por prescindir de um rigor no controle das inúmeras variáveis ou seja, a estimativa é mais precisa para valores que mais se aproximam da média, e menos para os que dela se distanciam. Entre os fatores que, certamente, devem ter contribuído para a imprecisão, têm-se: a) a obtenção de dados retrospectivamente e relativos a período bastante grande; b) coleta de material sem uma padronização individual, envolvendo diferentes momentos da cinética do fármaco até a realização de análises; c) análises realizadas por diferentes técnicos e diferentes padronizações de curvas. Entretanto, é importante ressaltar que os dados mostram a

correlação direta da metemoglobinemia e indireta do tempo decorrido da intoxicação com a dapsonemia. Portanto, o presente modelo poderá ser aperfeiçoado, mediante controle mais rigoroso das variáveis .

LINAKIS et al. (1989), alertava para o perigo da ingestão de dapsona mesmo em doses pequenas. O pronto atendimento e a terapêutica adequada são de suma importância. A descontaminação eficiente pode ser feita utilizando carvão ativado e catártico, complementada com hidratação adequada (NEUVONEN et al.,1983). O uso de azul de metileno, como carreador de elétrons para a redução da metemoglobinemia em Hb, constitui outro meio importante para o completo e rápido restabelecimento do paciente intoxicado (DAWSON & WHYTE, 1989).O azul de metileno, em infusão contínua, com pausas, bem monitorada pela determinação de metemoglobinemias seriadas, reduz o estresse oxidativo (BERLIN et al., 1984/85). Outra medicação interessante é a cimetidina que, comprovadamente altera a biotransformação da dapsona, por inibição do sistema citocromo P-450 e, por conseguinte, impede a formação de seus metabólitos tóxicos hidroxilaminados (COLEMAN et al. 1992;; COLEMAN & BRECKENRIDGE, 1990a; COLEMAN & BRECKENRIDGE, 1990b; COLEMAN & JACOBUS, 1993). O controle laboratorial da metemoglobinemia é o indicador mais eficiente para o tratamento dos pacientes agudamente intoxicados, já que somente alguns indivíduos da população são deficientes em G-6-PD.

Embora não tenha sido o objeto do presente estudo, a hemólise é o segundo fator de preocupação nas intoxicações por sulfona e é decorrente de alta taxa de metemoglobina presente no sangue.